

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 35 635.8

Anmeldetag: 17. Juli 2001

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Analgetische substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate

IPC: C 07 C, C 07 B, C 07 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 12. November 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hof

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen G 3075)**

5

Analgetische substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate

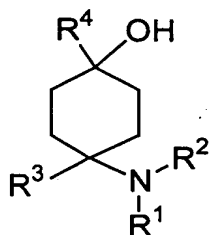
Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate,
Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die
10 Verwendung von substituierten 4-Aminocyclohexanolderivaten zur Herstellung von
Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz.

Die Behandlung chronischer und nichtchronischer Schmerzzustände hat in der
Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen
15 Schmerztherapien. Der dringende Handlungsbedarf für eine patientengerechte und
zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände,
wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den
Patienten zu verstehen ist, dokumentiert sich in der großen Anzahl von wissen-
schaftlichen Arbeiten, die auf dem Gebiet der angewandten Analgetik bzw. der
20 Grundlagenforschung zur Nociception in letzter Zeit erschienen sind.

Klassische Opiode wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster
Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten
Nebenwirkungen z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und
25 Toleranzentwicklung limitiert. Außerdem sind sie bei neuropathischen oder
inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorkranken leiden, weniger
wirksam.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand daher darin, neue analgetisch
30 wirksame Substanzen zur Verfügung zu stellen, die sich zur Schmerztherapie -
insbesondere auch chronischer und neuropathischer Schmerzen - eignen.

Ein Gegenstand der Erfindung sind daher substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate
gemäß der allgemeinen Formel I,



I

, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R¹ und R² nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

mit R⁵ ausgewählt aus H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R³ ausgewählt ist aus C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C₁₋₄-Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils
unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-
CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-
CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-
C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt,
einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder
einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Alle diese erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Verbindungsgruppen zeigen hervorragende analgetische Wirkung.

10 Verbindungen, die eine gewisse entfernte strukturelle Verwandtschaft mit den hier vorgeschlagenen Verbindungen zeigen, sind aus folgenden Schriften bekannt:

- Der DE-OS-28 39 891 bzw. dem parallelen US-Patent US 4,366,172 (Lednicer et al.). Darin werden Verbindungen als analgetisch wirksam beschrieben.
- 15 ▪ Den parallelen Artikeln:
 - D. Lednicer und P.F. von Voightlander, J. Med. Chem. 1979, 22, 1157,
 - D. Lednicer, P.F. von Voightlander und D.E. Emmert, J. Med. Chem. 1980, 23, 424, und
 - D. Lednicer, P.F. von Voightlander und D.E. Emmert, J. Med. Chem. 1981, 24, 404,
 - 20 - D. Lednicer, P.F. von Voightlander und D.E. Emmert, J. Med. Chem. 1981, 24, 340,
 - P.F. VonVoightlander, D. Lednicer, R.A. Lewis und D.D. Gay, „Endogenous and Exogenous Opiate Agonists and Antagonists“, Proc. Int. Narc. Res. Club Conf. (1980), Meeting Date 1979, Way E.Long (Ed), Publisher: Pergamon, Elmsford, N.Y.International, Pergamon, 1980, 17-21,
 - 25 ▪ Kamenka et al., EurJ.Med.Chem.Chim.Ther.; FR; 19;3;1984;255-260 und
 - Rao M.N.A. und Rao S.C. Indian Drugs, 1985, 22 (5), 252-257.

30 Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht C₁₋₂-Alkyl für C1- oder C2-Alkyl, C₁₋₃-Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl, C₁₋₄-Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, C₁₋₅-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-

oder C5-Alkyl, C₁₋₆-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, C₁₋₇-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Alkyl, C₁₋₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl, C₁₋₁₀-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-Alkyl und C₁₋₁₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht C₃₋₄-Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl, C₃₋₅-Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl, C₄₋₅-Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl, C₄₋₆-Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₄₋₇-Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₅₋₆-Cycloalkyl für C5- oder C6-Cycloalkyl und C₅₋₇-Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cycloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF₂, CF₃ oder CH₂OH sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH₂, SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ Resten zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH.

Unter dem Begriff $(CH_2)_{3-6}$ ist $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ und $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ zu verstehen, unter $(CH_2)_{1-4}$ ist $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ und $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ zu verstehen, etc.

- 5 Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

10

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielfhaft seien aus der Gruppe der Heteroaryle

15

Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Benzo-1,2,5 thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin aufgeführt.

20

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit R^{22} , OR^{22} einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem CF_3 , einem CN, einem NO_2 , einem $NR^{23}R^{24}$, einem C_{1-6} -Alkyl (gesättigt), einem C_{1-6} -Alkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkyl oder einem C_{2-6} -Alkylen.

25

Dabei steht der Rest R^{22} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

30

die Reste R^{23} und R^{24} , gleich oder verschieden, für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei diese

Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

oder die Reste R^{23} und R^{24} bedeuten zusammen $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,
5 $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$, und

der Rest R^{25} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-,
oder Heteroaryl- Rest oder für einen über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen
Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl-
10 oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu
verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit einem
Gegenion gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe
15 des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere
Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind. Unter dem Begriff
des physiologisch verträglichen Salzes von Säuren versteht man im Sinne dieser
Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen
Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder
20 Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid. Beispiele für
physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure,
Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure,
Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure,
Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1b6-
25 benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin,
Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-
Trimethyl-benzoessäure, α -Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure
und/oder Asparaginsäure. Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes
von Kationen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der
30 erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion
mit mindestens einem anorganischen Kation, die physiologisch - insbesondere bei
Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt
sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch NH_4^+ , insbesondere aber

(Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

In Bezug auf die oben beschriebenen erfindungsgemäßen substituierten 4-

Aminocyclohexanolderivate ist es bevorzugt, wenn

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_{4-5}$ bedeuten,

insbesondere

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl oder Ethyl oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten.

In Bezug auf die oben beschriebenen erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanolderivate ist es bevorzugt, wenn

R³ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine gesättigte oder ungesättigte, unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C₁₋₄-Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R³ ausgewählt ist aus C₅₋₆-Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine gesättigte, unverzweigte C₁₋₂-Alkyl-Gruppe gebundenem C₅₋₆-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R³ ausgewählt ist aus über eine gesättigte, unverzweigte C₁₋₂-Alkyl-Gruppe gebundenem Phenyl, Pyridyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

In Bezug auf die oben beschriebenen erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanolderivate ist es bevorzugt, wenn

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -R⁸-L-R⁹

vorzugsweise

R⁴ ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -R⁸-R⁹

insbesondere

R⁴ ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzothiazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -R⁸-L-R⁹.

In Bezug auf die direkt voranstehende bevorzugte Ausführungsform bezüglich R⁴ ist es weiter bevorzugt, wenn

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

vorzugsweise

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert

insbesondere

R^8 ausgewählt ist aus

Indolyl, unsubstittuiert,

L ausgewählt aus

$-S(O)_2-$

und R^9 ausgewählt ist aus

Phenyl unsubstittuiert.

In einer witeren Ausführungsform ist es bevorzugt, wenn bezüglich der beschriebenen erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanolderivate

R^4 ausgewählt ist aus $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$

mit $Y = O, S$ oder H_2 ,

vorzugsweise

R^4 ausgewählt ist aus $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$

mit $Y = O$ oder S ,

insbesondere

R^4 ausgewählt ist aus $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$ oder $-C(Y)-CH_2R^7$

mit $Y = O$.

In Bezug auf die direkt voranstehende bevorzugte Ausführungsform bezüglich R^4 ist es weiter bevorzugt, wenn

5

R^6 ausgewählt ist aus

10

H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $C(O)O$ - C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

15

H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere

20

H, CH_3 und C_2H_5 .

In Bezug auf die direkt voranstehende bevorzugte Ausführungsform bezüglich R^4 ist es weiter ebenfalls bevorzugt, wenn

25

R^7 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

30

R^7 ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder

Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

In Bezug auf die beschriebenen erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanolderivate ist es bevorzugt, wenn sie ausgewählt sind aus der folgenden Gruppe:

- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Dimethylamino-1,4-diphenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Dimethylamino-4-(2-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Dimethylamino-4-(4-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(3-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,

- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-(Allylmethylamino)-4-benzyl-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 5 • 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 10 • 1-Benzyl-4-dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid oder
- 4-Benzyl-1-phenethyl-4-pyrrolidin-1-ylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid
- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(1-methyl-1H-indol-2-yl)cyclohexanol
- 1-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-benzyl-4-dimethylaminocyclohexanol
- 15 • 1-Benzo[b]thiophen-3-yl-4-benzyl-4-dimethylaminocyclohexanol
- 1-Benzofuran-2-yl-4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexanol

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

Die erfindungsgemäßen Substanzen sind toxikologisch unbedenklich, so daß sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in Arzneimittel eignen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes substituiertes 4-Aminocyclohexanol-derivat in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form seiner Säuren oder Basen sowie in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanolderivat gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate in einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanolderivate verzögert freisetzen. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 1000 mg/kg, bevorzugt 0,05 bis 5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanolderivats appliziert.

Für alle vorstehenden Formen der erfindungsgemäßen Arzneimittel ist es besonders bevorzugt, wenn das Arzneimittel neben wenigstens einem substituierten 4-Aminocyclohexanolderivat noch ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anesthetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, enthält.

In einer bevorzugten Form des Arzneimittels liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes substituiertes 4-Aminocyclohexanolderivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vor.

Die Substanzen sind deutlich analgetisch wirksam. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanolderivats in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form seiner Säuren oder Basen sowie in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem neuropathischem oder chronischem Schmerz.

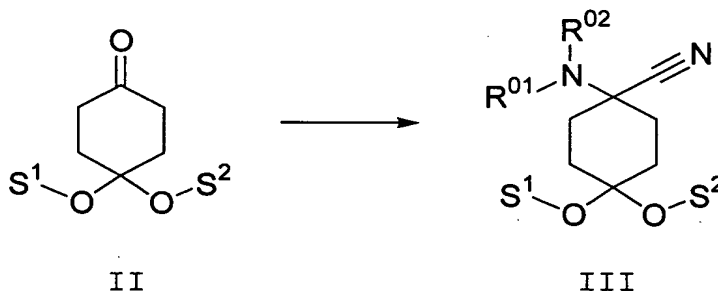
Dabei kann es in der vorstehenden Verwendungen bevorzugt sein, wenn ein verwendetes substituiertes 4-Aminocyclohexanolderivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt und/oder neben dem substituierten 4-Aminocyclohexanolderivat noch ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anästhetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, verwendet wird.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere in einer der vorgenannten Indikationen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen substituierten Cyclohexan-1,4-diaminderivats oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen substituierten 4-Aminocyclohexanolderivate wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt.

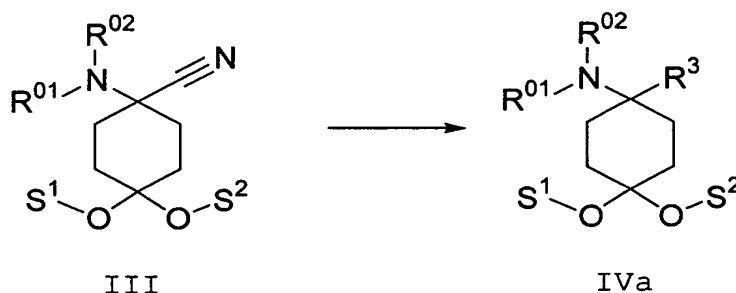
Insbesondere geeignet ist dabei ein Verfahren mit folgenden Schritten:

- a. ein mit den Gruppen S^1 und S^2 geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel $HNR^{01}R^{02}$ mit einem Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem geschützten N-substituierten 1-Amino-4-oxo-cyclohexancarbonitrilderivat gemäß Formel III umgesetzt;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder $R^{06} =$ mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder $R^{06} = H$ mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

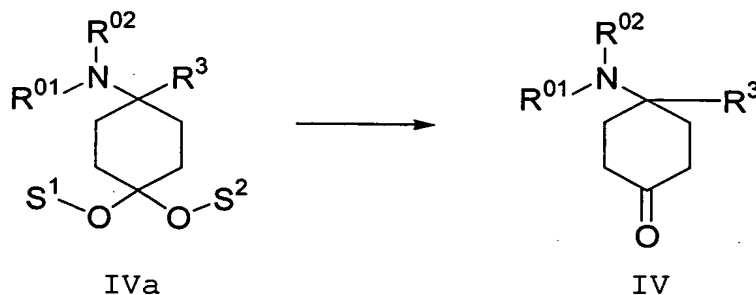
- b. das Aminonitril gemäß Formel III wird mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall- R^3 umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel IVa entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder $R^{06} =$ mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02}

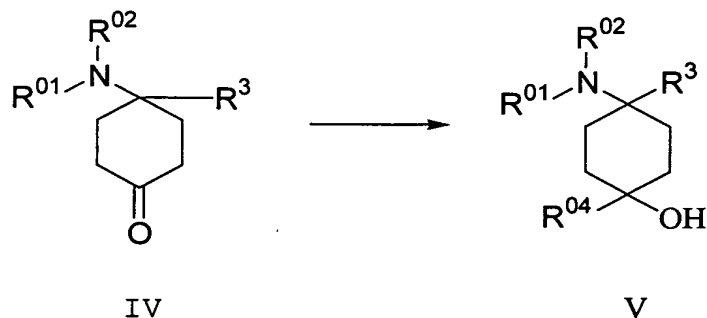
und/oder $R^{06} = H$ mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- c. an der Verbindung gemäß Formel IVa gemäß Formel III werden die Schutzgruppen S^1 und S^2 abgespalten, so daß ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder $R^{06} =$ mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder $R^{06} = H$ mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- d. das 4-substituierte 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall- R^3 umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel V entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01}

und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert, bis eine Verbindung gemäß Formel I entsteht,

wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

R^{01} und R^{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R^{01} und R^{02} zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{05}CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^{05} ausgewählt aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^{04} ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-CHR^6R^7$, $-CHR^6-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2R^7$, $-CHR^6-CH_2-CH_2-CH_2R^7$, $-C(Y)R^7$, $-C(Y)-CH_2R^7$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^7$ oder $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^7$; oder $-R^8-L-R^9$

mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

5 H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

10 und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

15 mit R⁸ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

20 mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

25

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

30

und S¹ und S² unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Schutzgruppen oder zusammen eine Schutzgruppe bedeuten, vorzugsweise Monoacetal.

In Bezug auf das beschriebene besonders geeignete Verfahren ist es besonders bevorzugt, wenn die Schutzgruppen am H bei R⁰¹, R⁰², R⁰⁴ und/oder R⁰⁵ ausgewählt sind aus Alkyl, Benzyl oder Carbamaten, beispielsweise FMOC, Z oder Boc.

Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

5

Beispiele

- 10 Die folgenden Beispiele zeigen erfindungsgemäße Verbindungen sowie deren Darstellung und mit diesen durchgeführte Wirksamkeitsuntersuchungen.

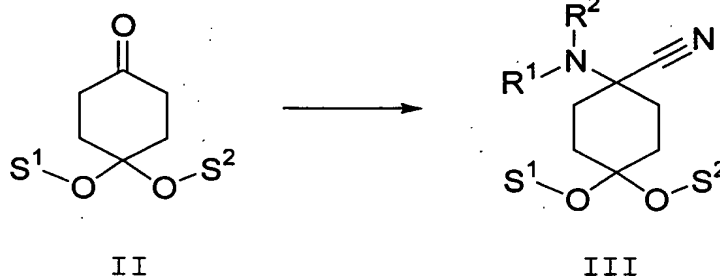
Dabei gelten generell folgende Angaben:

- 15 Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell bei den herkömmlichen Anbietern erworben (Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI etc.) oder synthetisiert.
- 20 Die Analytik erfolgte über NMR-Spektroskopie, gegebenenfalls in Kombination mit anderen analytischen Verfahren wie Dünnschichtchromatographie, Massenspektrometrie oder HPLC.

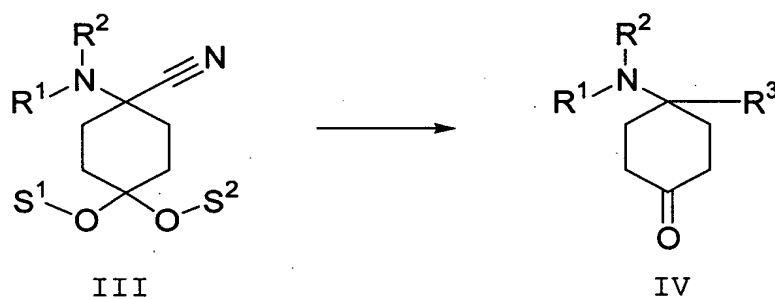
25 Beispiel 1

Allgemeine Möglichkeit der Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen

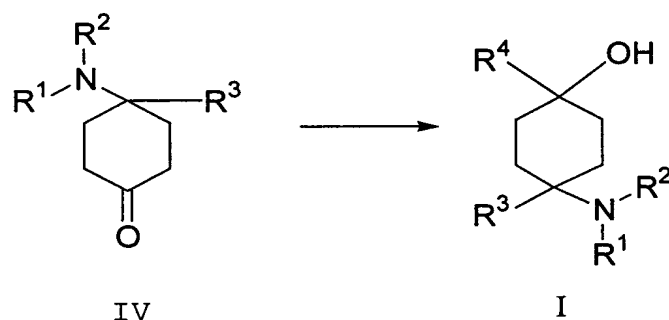
- Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgt ausgehend von einem geeignet als beispielsweise Monoacetal geschützten Cyclohexan-1,4-dion II. Durch Umsetzung mit Kaliumcyanid in Gegenwart eines sekundären Amins wird ein geschütztes N-substituiertes 1-Amino-4-oxo-cyclohexancarbonitrilderivat III erhalten.
- 30



Die Umsetzung des Aminonitrils III mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, bewirkt eine Substitution der Nitrilfunktion, so daß nach anschließender Abspaltung der Carbonylschutzgruppe ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat IV erhalten wird.



Intermediate des Typs IV können schließlich durch Addition metallorganischer Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, in erfindungsgemäße 4-Aminocyclohexanolderivate I überführt werden.



Beispiel 2

Beispiel 3

Analgesieprüfung im Tail-Flick Test an der Maus

Die analgetische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde im Brennstahl (Tail-flick) Test an der Maus nach der Methode von D'Amour and Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941) untersucht. Dazu wurden NMRI-Mäuse mit einem Gewicht zwischen 20 - 24 g verwendet. Die Tiere wurden einzeln in spezielle Testkäfige gesetzt und die Schwanzbasis einem focussierten Wärmestrahle einer elektrischen Lampe (Tail-flick Typ 55/12/10.fl, Labtec, Dr. Hess) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Tieren 3 - 5 Sekunden betrug. Vor Gabe einer erfindungsgemäßen Verbindung wurden die Tiere innerhalb von fünf Minuten zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet. Die Schmerzmessung wurde 20, 40 und 60 min nach intravenöser Gabe durchgeführt. Die analgetische Wirkung wurde als Zunahme der Schmerzlatenz (% MPE) bestimmt nach folgender Formel:

$$[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$$

Dabei ist die T_0 die Latenzzeit vor und T_1 die Latenzzeit nach Substanzapplikation, T_2 ist die maximale Expositionszeit (12 sec).

Zur Bestimmung der Dosisabhängigkeit wurde die jeweilige erfindungsgemäße Verbindung in 3 - 5 logarithmisch ansteigenden Dosen, die jeweils die Schwellen- und die maximale Wirkdosis einschlossen, appliziert und die ED_{50} -Werte mit Hilfe der Regressionsanalyse bestimmt. Die ED_{50} -Berechnung erfolgte im Wirkmaximum 20 Minuten nach intravenöser Substanzgabe.

Die untersuchten erfindungsgemäßen Verbindungen zeigten eine ausgeprägte analgetische Wirkung. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

Beispiel	% MPE	ED_{50}
Nr.	(Dosierung in mg/kg intravenös)	mg/kg intravenös
4	100 (1)	0,01
5	100 (1)	0,01
6	98 (1)	
7	93 (1)	

8		97	(1)	
9		100	(1)	
10		97	(1)	
11		99	(1)	
12		90	(1)	
13		97	(10)	
14		78	(1)	
15		92	(1)	
16		100	(1)	
17		100	(1)	

Beispiel 4

4-Benzyl-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol Hydrochlorid

- 5 200 g 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on wurden vorgelegt, nacheinander 1,68 l wässrige Dimethylaminlösung (40 Volumenprozent), 200 ml Methanol, 200 g Kaliumcyanid und 303 g Dimethylamin Hydrochlorid zugegeben und die Reaktionsmischung für 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene weiße Suspension wurde viermal mit je 800 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten
- 10 Extrakte zunächst eingengt und mit 500 ml Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 265 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril als weißer Feststoff erhalten.
- 15 50 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril wurden in 400 ml Tetrahydrofuran p.a. gelöst, unter Stickstoffatmosphäre 214 ml 2,0 molare Benzylmagnesiumchloridlösung in THF zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 200 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 250 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen

Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene rohe (8-Benzyl-1,4-

dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)-dimethylamin (78,4 g) wurde ohne weitere Aufreinigung für 24 Stunden mit einem Gemisch aus 200 ml konz. Salzsäure (32 Massenprozent) und

120 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst dreimal mit je 100 ml Diethylether gewaschen, dann unter Eiskühlung durch Zugabe von Natronlauge (32 Massenprozent) alkalisiert, dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-

Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 50,4 g 4-Benzyl-4-

dimethylaminocyclohexanon als bräunlicher Feststoff erhalten. 25,0 g 4-Benzyl-4-dimethylaminocyclohexanon wurden in 150 ml Tetrahydrofuran p.a. gelöst, bei Eisbadkühlung unter Stickstoffatmosphäre 151 ml 1,0 molare Phenethylmagnesiumchloridlösung in THF zugegeben und über Nacht bei

Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 150 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 80 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit je 70 ml verdünnter Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit 50 ml Diethylether gewaschen, mit

Ammoniaklösung (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 80 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten

befreit. Das erhaltene Rohprodukt (32,6 g) wurde mit Diethylether/Hexan (V/V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert. 3,5 g des erhaltenen unpolaren Diastereoisomers von

4-Benzyl-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol wurden in 28 ml 2-Butanon gelöst, bei Raumtemperatur 103 µl Wasser gefolgt von 1,44 ml Trimethylchlorsilan zugegeben und über Nacht bei

Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es wurden 2,47 g des

Hydrochlorids des unpolareren Diastereoisomers von 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol erhalten.

Beispiel 5

5 4-Dimethylamino-1,4-diphenethylcyclohexanol Hydrochlorid

45 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril wurden in 250 ml Tetrahydrofuran p.a. gelöst, unter Stickstoffatmosphäre 238 ml 1,0 molare Phenethylmagnesiumchloridlösung in THF zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 100 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 100 ml Wasser und 100 gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das als gelbes Öl erhaltene rohe Dimethyl-(8-phenethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-amin (54,1 g) wurde ohne weitere Aufreinigung für 24 Stunden mit einem Gemisch aus 120 ml konz. Salzsäure (32 Massenprozent) und 70 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst dreimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen, dann unter Eiskühlung durch Zugabe von Natronlauge (32 Massenprozent) alkalisiert, dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 35,7 g rohes 4-Dimethylamino-4-phenethyl-cyclohexanon als langsam kristallisierendes, braunes Öl erhalten.

25 7,58 g 4-Dimethylamino-4-phenethylcyclohexanon wurden in 45 ml Tetrahydrofuran p.a. gelöst, bei Eisbadkühlung unter Stickstoffatmosphäre 43 ml 1,0 molare Phenethylmagnesiumchloridlösung in THF zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 43 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben und dreimal mit je 80 ml

Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen dreimal mit je 70 ml verdünnter Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit 50 ml Diethylether gewaschen, mit Ammoniaklösung (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 80 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (9,57 g) wurde mit Diethylether/Hexan (V/V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert. 938 mg des erhaltenen unpolareren Diastereoisomers von 4-Dimethylamino-1,4-diphenethylcyclohexanol wurden in 7,5 ml 2-Butanon gelöst, bei Raumtemperatur 26 µl Wasser gefolgt von 371 µl Trimethylchlorsilan zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es wurden 1,00 g des Hydrochlorids des unpolareren Diastereoisomers von 4-Dimethylamino-1,4-diphenethylcyclohexanol erhalten.

Beispiel 6

4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol Hydrochlorid

11,4 g Lithiumaluminiumhydrid wurden in 100 ml Tetrahydrofuran p.a. vorgelegt, unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluß erhitzt, 50 g 2-Fluorphenylessigsäure, gelöst in 400 ml Tetrahydrofuran p.a., zugetropft und die Reaktionsmischung weitere zwei Stunden erhitzt. Zur Aufarbeitung wurden bei Eisbadkühlung unter Rühren 72 ml Wasser gefolgt von 250 ml halbkonzentrierter Salzsäure (16 Massenprozent) zugetropft. Es wurde zweimal mit je 250 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte zweimal mit je 100 ml Natriumhydrogencarbonatlösung (5 Massenprozent) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 40,2 g 2-(2-Fluorphenyl)ethanol erhalten.

In einem Edstahlautoklaven wurden 50 g 2-(2-Fluorphenyl)ethanol, 19 ml konzentrierte Schwefelsäure und 58 ml wässrige Bromwasserstoffsäure (47 Massenprozent) über Nacht auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlung wurde mit 500 ml Wasser verdünnt, zweimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Extrakte über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert, eingengt und im Vakuum

weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 61,8 g 1-(2-Bromethyl)-2-fluorbenzol erhalten.

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 624 mg Magnesium in 13 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt und ca. ein Drittel der Lösung von 4,69 g 1-(2-Bromethyl)-2-fluorbenzol in 13 ml Tetrahydrofuran p.a. zugegeben. Die restliche Lösung wurde nach dem Anspringen der Grignardbildung zügig zugetropft, nach beendeter Zugabe eine Stunde nachgerührt, anschließend 2,97 g 4-Benzyl-4-dimethylaminocyclohexanon, gelöst in 13 ml Tetrahydrofuran p.a., zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 26 ml

Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml Wasser gewaschen, dreimal mit je 40 ml verdünnter Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit 30 ml Diethylether gewaschen, mit Ammoniaklösung (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (4,39 g) wurde mit Diethylether/Hexan (V/V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 1,50 g des unpolareren Diastereoisomers von 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol erhaltenen, aus dem wie für Beispiel 4 beschrieben 1,56 g des korrespondierenden Hydrochlorids hergestellt wurden.

Beispiel 7

4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol Hydrochlorid

1-(2-Bromethyl)-4-fluorbenzol wurde, wie oben für 1-(2-Bromethyl)-2-fluorbenzol beschrieben, aus 4-Fluorphenylessigsäure hergestellt.

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 841 mg Magnesium in 17 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt und ca. ein Drittel der Lösung von 6,32 g 1-(2-Bromethyl)-2-fluorbenzol in 17 ml Tetrahydrofuran p.a. zugegeben. Die restliche Lösung wurde nach dem Anspringen der Grignardbildung zügig zugetropft, nach beendeter Zugabe eine Stunde nachgerührt, anschließend 4,00 g 4-Benzyl-4-dimethylaminocyclohexanon, gelöst in 17 ml Tetrahydrofuran p.a., zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 35 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die

wässrige Phase zweimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml Wasser gewaschen, dreimal mit je 40 ml verdünnter Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit 30 ml Diethylether gewaschen, mit Ammoniaklösung (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (4,39 g) wurde an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 1,08 g des unpolareren Diastereoisomers von 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol erhaltenen, aus dem wie für Beispiel 4 beschrieben 1,10 g des korrespondierenden Hydrochlorids hergestellt wurden.

Beispiel 8

4-Dimethylamino-4-(2-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol Hydrochlorid

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 1,16 g Magnesium in 20 ml Diethylether p.a. gerührt und ca. ein Drittel der Lösung von 6,19 g 2-Fluorbenzylchlorid in 25 ml Diethylether p.a. zugegeben. Die restliche Lösung wurde nach dem Anspringen der Grignardbildung zügig zugetropft, nach beendeter Zugabe eine Stunde nachgerührt, anschließend eine Lösung von 5,00 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril in 25 ml Diethylether p.a. zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 36 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das erhaltene rohe [8-(2-Fluorbenzyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]dimethylamin (7,34 g) wurde ohne weitere Aufreinigung für 24 Stunden mit einem Gemisch aus 18 ml konz. Salzsäure (32 Massenprozent) und 10 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst dreimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen, dann unter Eiskühlung durch Zugabe von wässrigem Ammoniak (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten

Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 5,80 g 4-Dimethylamino-4-(2-fluorbenzyl)cyclohexanon als gelber Feststoff erhalten.

5,79 g 4-Dimethylamino-4-(2-fluorbenzyl)cyclohexanon wurden in 35 ml

- 5 Tetrahydrofuran p.a. gelöst, bei Eisbadkühlung unter Stickstoffatmosphäre 42 ml 1,0 molare Phenethylmagnesiumchloridlösung in THF zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 42 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 30 ml Wasser gewaschen, dreimal mit je 50 ml verdünnter Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit 50 ml Diethylether gewaschen, mit Ammoniaklösung (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im
- 15 Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (7,76 g) wurde mit Diethylether/Hexan (V/V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 1,33 g des unpolareren Diastereoisomers von 4-Dimethylamino-4-(2-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol erhaltenen, aus dem wie für Beispiel 4 beschrieben 536 mg des korrespondierenden Hydrochlorids hergestellt wurden.

Beispiel 9

4-Dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol Hydrochlorid

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 925 mg Magnesium in 19 ml Diethylether p.a. gerührt und ca. ein Drittel der Lösung von 4,95 g 3-Fluorbenzylchlorid in 19 ml

- 25 Diethylether p.a. zugegeben. Die restliche Lösung wurde nach dem Anspringen der Grignardbildung zügig zugetropft, nach beendeter Zugabe eine Stunde nachgerührt, anschließend eine Lösung von 4,00 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril in 25 ml Diethylether p.a. zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 29 ml

- Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das erhaltene rohe [8-(3-Fluorbenzyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]dimethylamin (5,75 g gelber Feststoff) wurde ohne weitere
- 5 Aufreinigung für 24 Stunden mit einem Gemisch aus 14 ml konz. Salzsäure (32 Massenprozent) und 8 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst dreimal mit je 30 ml Diethylether gewaschen, dann unter Eiskühlung durch Zugabe von wässrigem Ammoniak (25 Massenprozent) auf
- 10 ph 9 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 4,71 g 4-Dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)cyclohexanon als gelber Feststoff erhalten.
- 4,67 g 4-Dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)cyclohexanon wurden in 28 ml
- 15 Tetrahydrofuran p.a. gelöst, bei Eisbadkühlung unter Stickstoffatmosphäre 34 ml 1,0 molare Phenethylmagnesiumchloridlösung in THF zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 34 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten
- 20 organischen Phasen mit 25 ml Wasser gewaschen, dreimal mit je 40 ml verdünnter Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit 25 ml Diethylether gewaschen, mit Ammoniaklösung (25 Massenprozent) auf ph 9 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im
- 25 Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (6,12 g gelbes Harz) wurde mit Diethylether/Hexan (V/V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 1,28 g des unpolareren Diastereoisomers von 4-Dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol erhaltenen, aus dem wie

für Beispiel 4 beschrieben 1,30 g des korrespondierenden Hydrochlorids hergestellt wurden.

Beispiel 10

5 **4-Dimethylamino-4-(4-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol Hydrochlorid**

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 925 mg Magnesium in 19 ml Diethylether p.a. gerührt und ca. ein Drittel der Lösung von 4,95 g 4-Fluorbenzylchlorid in 19 ml Diethylether p.a. zugegeben. Die restliche Lösung wurde nach dem Anspringen der Grignardbildung zügig zugetropft, nach beendeter Zugabe eine Stunde nachgerührt, anschließend eine Lösung von 4,00 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril in 25 ml Diethylether p.a. zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 29 ml

Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das erhaltene rohe [8-(4-Fluorbenzyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]dimethylamin (5,76 g gelber Feststoff) wurde ohne weitere Aufreinigung für 24 Stunden mit einem Gemisch aus 14 ml konz. Salzsäure (32 Massenprozent) und 8 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst dreimal mit je 30 ml Diethylether gewaschen, dann unter Eiskühlung durch Zugabe von wässrigem Ammoniak (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 4,70 g 4-

Dimethylamino-4-(4-fluorbenzyl)cyclohexanon als gelber Feststoff erhalten. 4,69 g 4-Dimethylamino-4-(4-fluorbenzyl)cyclohexanon wurden in 28 ml Tetrahydrofuran p.a. gelöst, bei Eisbadkühlung unter Stickstoffatmosphäre 34 ml 1,0 molare Phenethylmagnesiumchloridlösung in THF zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 34 ml

Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 25 ml Wasser gewaschen, dreimal mit je 40 ml verdünnter Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit 25 ml Diethylether gewaschen, mit Ammoniaklösung (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (6,40 g gelbes Harz) wurde mit Diethylether/Hexan (V/V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 1,45 g des unpolareren Diastereoisomers von 4-Dimethylamino-4-(4-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol erhaltenen, aus dem wie für Beispiel 4 beschrieben 1,44 g des korrespondierenden Hydrochlorids hergestellt wurden.

Beispiel 11

4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol Hydrochlorid
1-(2-Bromomethyl)-3-fluorbenzol wurde, wie oben für 1-(2-Bromomethyl)-2-fluorbenzol beschrieben, aus 3-Fluorphenylessigsäure hergestellt.

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 757 mg Magnesium in 15 ml Tetrahydrofuran p.a. gerührt und ca. ein Drittel der Lösung von 5,69 g 1-(2-Bromomethyl)-3-fluorbenzol in 16 ml Tetrahydrofuran p.a. zugegeben. Die restliche Lösung wurde nach dem Anspringen der Grignardbildung zügig zugetropft, nach beendeter Zugabe eine Stunde nachgerührt, anschließend 3,60 g 4-Benzyl-4-dimethylaminocyclohexanon, gelöst in 16 ml Tetrahydrofuran p.a., zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 31 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 30 ml Wasser gewaschen, dreimal mit je 40 ml verdünnter Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit 30 ml Diethylether gewaschen, mit Ammoniaklösung (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im

Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (3,96 g) wurde mit Diethylether/Hexan (V/V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 301 mg des unpolareren Diastereoisomers von 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol erhaltenen, aus dem wie für Beispiel 4 beschrieben 254 mg des korrespondierenden Hydrochlorids hergestellt wurden.

Beispiel 12

4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol Hydrochlorid

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 757 mg Magnesium in 15 ml Diethylether p.a. gerührt und ca. ein Drittel der Lösung von 4,05 g 2-Fluorbenzylchlorid in 15 ml Diethylether p.a. zugegeben. Die restliche Lösung wurde nach dem Anspringen der Grignardbildung zügig zugetropft, nach beendeter Zugabe eine Stunde nachgerührt, anschließend 3,60 g 4-Benzyl-4-dimethylaminocyclohexanon, gelöst in 40 ml Diethylether p.a., zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 31 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 30 ml Wasser gewaschen, dreimal mit je 40 ml verdünnter Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit 30 ml Diethylether gewaschen, mit Ammoniaklösung (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (5,02 g) wurde mit Diethylether/Hexan (V/V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 2,44 g des unpolareren Diastereoisomers von 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol erhaltenen, aus dem wie für Beispiel 4 beschrieben 2,53 g des korrespondierenden Hydrochlorids hergestellt wurden.

Beispiel 13

4-(Allylmethylamino)-4-benzyl-1-phenethylcyclohexanol Hydrochlorid

Ein Gemisch aus 9 ml Wasser, 5,3 ml Salzsäure (32 Massenprozent), 8 ml Methanol, 17,5 g Allylmethylamin, 8,00 g 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on und 8,0 g Kaliumcyanid

wurde für 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene gelblich-weiße Suspension wurde viermal mit je 25 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 11,3 g 8-(Allylmethylamino)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril als hellbraune Flüssigkeit erhalten.

Zu 14,8 ml 2,0 molarer Benzylmagnesiumchloridlösung in THF wurde unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 3,50 g 8-(Allylmethylamino)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril in 35 ml Tetrahydrofuran p.a. zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 25 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene rohe Allyl-(8-benzyl-1,4-

dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)methylamin (5,41 g) wurde ohne weitere Aufreinigung für 24 Stunden mit einem Gemisch aus 13 ml konz. Salzsäure (32 Massenprozent) und 7,5 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst dreimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen, dann unter Eiskühlung durch Zugabe von Natronlauge (32 Massenprozent) alkalisiert, dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-

Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 3,55 g 4-(Allylmethylamino)-4-benzylcyclohexanon erhalten.

Zu 14,8 ml 1,0 molarer Phenethylmagnesiumchloridlösung in THF wurde unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 3,50 g 4-(Allylmethylamino)-4-

benzylcyclohexanon in 21 ml Tetrahydrofuran p.a. zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 19 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml Wasser gewaschen, dreimal mit je 20 ml verdünnter

Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit 20 ml Diethylether gewaschen, mit Ammoniaklösung (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (4,00 g braunes Harz) wurde mit Diethylether/Hexan (V/V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 2,04 g des unpolareren Diastereoisomers von 4-(Allylmethylamino)-4-benzyl-1-phenethylcyclohexanol erhaltenen, aus dem wie für Beispiel 4 beschrieben 807 mg des korrespondierenden Hydrochlorids hergestellt wurden.

Beispiel 14

4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol Hydrochlorid

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 757 mg Magnesium in 15 ml Diethylether p.a. gerührt und ca. ein Drittel der Lösung von 4,05 g 3-Fluorbenzylchlorid in 15 ml Diethylether p.a. zugegeben. Die restliche Lösung wurde nach dem Anspringen der Grignardbildung zügig zugetropft, nach beendeter Zugabe eine Stunde nachgerührt, anschließend 3,60 g 4-Benzyl-4-dimethylaminocyclohexanon, gelöst in 30 ml Diethylether p.a., zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 31 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml Wasser gewaschen, dreimal mit je 40 ml verdünnter Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit 30 ml Diethylether gewaschen, mit Ammoniaklösung (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (4,91 g gelbes Harz) wurde mit Diethylether/Hexan (V/V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 1,93 g des unpolareren Diastereoisomers von 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol als weißer Feststoff erhaltenen, aus dem wie für Beispiel 4 beschrieben 2,09 g des korrespondierenden Hydrochlorids hergestellt wurden.

Beispiel 15

4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol Hydrochlorid

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 757 mg Magnesium in 15 ml Diethylether p.a. gerührt und ca. ein Drittel der Lösung von 4,05 g 4-Fluorbenzylchlorid in 15 ml Diethylether p.a. zugegeben. Die restliche Lösung wurde nach dem Anspringen der Grignardbildung zügig zugetropft, nach beendeter Zugabe eine Stunde nachgerührt, anschließend 3,60 g 4-Benzyl-4-dimethylaminocyclohexanon, gelöst in 30 ml Diethylether p.a., zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 31 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 40 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml Wasser gewaschen, dreimal mit je 40 ml verdünnter Salzsäure (5 Massenprozent) extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit 30 ml Diethylether gewaschen, mit Ammoniaklösung (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (5,08 g gelbes Harz) wurde mit Diethylether/Hexan (V/V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 2,24 g des unpolareren Diastereoisomers von 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol als weißer Feststoff erhaltenen, aus dem wie für Beispiel 4 beschrieben 2,32 g des korrespondierenden Hydrochlorids hergestellt wurden.

Beispiel 16

1-Benzyl-4-dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol Hydrochlorid

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 925 mg Magnesium in 19 ml Diethylether p.a. gerührt und ca. ein Drittel der Lösung von 4,95 g 3-Fluorbenzylchlorid in 19 ml Diethylether p.a. zugegeben. Die restliche Lösung wurde nach dem Anspringen der Grignardbildung zügig zugetropft, nach beendeter Zugabe eine Stunde nachgerührt, anschließend eine Lösung von 4,00 g 8-Dimethylamino-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril in 25 ml Diethylether p.a. zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 29 ml

Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 20 ml Wasser und 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Das erhaltene rohe [8-(3-Fluorbenzyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl]dimethylamin (5,75 g gelber Feststoff) wurde ohne weitere Aufreinigung für 24 Stunden mit einem Gemisch aus 14 ml konz. Salzsäure (32 Massenprozent) und 8 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst dreimal mit je 30 ml Diethylether gewaschen, dann unter Eiskühlung durch Zugabe von wässrigem Ammoniak (25 Massenprozent) auf pH 9 eingestellt, dreimal mit je 40 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 4,71 g 4-Dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)cyclohexanon als gelber Feststoff erhalten. 4,67 g 4-Dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)cyclohexanon in Analogie zur Herstellung von 4-Dimethylamino-4-(4-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol mit 1,0 molare Benzylmagnesiumchloridlösung in THF umgesetzt. Nach Chromatographie an Kieselgel wurde das erhaltene unpolarere Diastereoisomer von 1-Benzyl-4-dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol wie für Beispiel 4 beschrieben in 261 mg des korrespondierenden Hydrochlorids überführt.

Beispiel 17

4-Benzyl-1-phenethyl-4-pyrrolidin-1-ylcyclohexanol Hydrochlorid

Ein Gemisch aus 55 ml Wasser, 33 ml Salzsäure (32 Massenprozent), 50 ml Methanol, 127 ml Pyrrolidin, 50,0 g 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on und 50,0 g Kaliumcyanid wurde für 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene hellbraune Suspension wurde viermal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 76,7 g 8-Pyrrolidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril als hellbraune Flüssigkeit erhalten.

Zu 127 ml 2,0 molarer Benzylmagnesiumchloridlösung in THF wurde unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 40,0 g 8-Pyrrolidin-1-yl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonitril in 150 ml Tetrahydrofuran p.a. zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 50 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene rohe 1-(8-Benzyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)pyrrolidin (54,0 g gelber Feststoff) wurde ohne weitere Aufreinigung für 24 Stunden mit einem Gemisch aus 128 ml konz. Salzsäure (32 Massenprozent) und 74 ml Wasser bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung zunächst zweimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen, dann unter Eiskühlung durch Zugabe von Natronlauge (32 Massenprozent) alkalisiert, dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Dichlormethan-Extrakte über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Es wurden 40,3 g 4-Benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexanon erhalten.

Zu 23,3 ml 1,0 molarer Phenethylmagnesiumchloridlösung in THF wurde unter Stickstoffatmosphäre und Eisbadkühlung eine Lösung von 4,00 g 4-Benzyl-4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexanon in 40 ml Tetrahydrofuran p.a. zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung 25 ml Ammoniumchloridlösung (20 Massenprozent) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt und im Vakuum weitgehend von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Rohprodukt (6,26 g braunes Öl) wurde mit Methanol/Ethylacetat (V/V = 1:1) an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 2,48 g des unpolareren Diastereoisomers von 4-Benzyl-1-phenethyl-4-pyrrolidin-1-ylcyclohexanol erhaltenen, aus dem wie für

Beispiel 4 beschrieben 1,98 g des korrespondierenden Hydrochlorids hergestellt wurden.

Beispiel 18

4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(1-methyl-1H-indol-2-yl)cyclohexanol

Eine Lösung von N-Methylindol (1, 50 mg, 3,81 mmol) in trockenem THF (20 ml) wurde unter einem Argonstrom auf – 5 °C gekühlt. Danach wurde *tert*-Butyllithium (4,19 mmol, 2,47 ml einer 1,7 molaren Pentanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von 0 °C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung weitere zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von 4-Benzyl-4-dimethylaminocyclohexanon (3, 88 mg, 3,81 mmol) in trockenem THF (7 ml) bei 0 °C zugetropft. Die Mischung wurde 15 Minuten bei 0 °C und anschließend vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (20 ml) gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V/V = 4:1) . Es wurden 456 mg 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(1-methyl-1H-indol-2-yl)cyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von 105 – 107 °C erhalten.

Beispiel 19

1-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-benzyl-4-dimethylaminocyclohexanol

Eine Lösung von Benzo[b]thiophen (1, 50 mg, 3,73 mmol) in 20 ml trockenem THF wurde unter einem Argonstrom auf –5 °C gekühlt. Anschließend wurde *tert*-Butyllithium (4,47 mmol, 2,63 ml einer 1,7 molaren Pentanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von 0 °C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Benzyl-4-dimethylaminocyclohexanon (3, 86 mg, 3,73 mmol) in trockenem THF (8 ml) bei 0 °C zugetropft. Die Mischung wurde 15 Minuten bei 0 °C und anschließend fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (30 ml) gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V/V = 9:1). Es wurden 517 mg 1-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-benzyl-4-dimethylaminocyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von 128 – 131 °C erhalten.

Beispiel 20

1-Benzo[b]thiophen-3-yl-4-benzyl-4-dimethylaminocyclohexanol

Eine Lösung von 3-Brom-1-benzo[b]thiophen (1, 90 mg, 4,22 mmol) in 30 ml trockenem Diethylether wurde unter einem Argonstrom auf –78 °C gekühlt. Danach wurde vorsichtig *n*-Butyllithium (5,07 mmol, 3,17 ml einer 15 massenprozentigen Hexanlösung) so zugetropft, daß dabei eine Reaktionstemperatur von –75 °C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung zwei Stunden bei –78 °C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Benzyl-4-dimethylaminocyclohexanon (977 mg, 4,22 mmol) in trockenem Diethylether (10 ml) bei –78 °C zugetropft. Die Mischung wurde vier Stunden bei –78 °C gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur aufgetaut (ca. zwölf Stunden). Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (30 ml) gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit Dichlormethan (25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V/V = 7:3). Es wurden 324 mg 1-Benzo[b]thiophen-3-yl-4-benzyl-4-dimethylaminocyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von 158 – 160 °C erhalten.

Beispiel 21

1-Benzofuran-2-yl-4-benzyl-4-dimethylaminocyclohexanol

Eine Lösung von Benzo[b]furan (612 mg, 5,12 mmol) in trockenem THF (40 ml) wurde unter einem Argonstrom auf –8 °C gekühlt. Danach wurde *tert*-Butyllithium (6,22 mmol, 4,14 ml einer 1,5 molaren Pentanlösung) so zugetropft, dass eine Reaktionstemperatur von –5 °C nicht überschritten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung zwei Stunden bei –5 °C gerührt. Im Anschluß wurde eine Lösung von 4-Benzyl-4-dimethylaminocyclohexanon (1,20 g, 5,18 mmol) in trockenem THF (10 ml) bei 0 °C zugetropft. Die Mischung wurde eine Stunde bei

0 °C und anschließend vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung (20 ml) gequenchet, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit viermal je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte mittels Flash-Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (V/V = 8:2). Es wurden 380 mg 1-Benzofuran-2-yl-4-benzyl-4-dimethylaminocyclohexanol mit einem Schmelzpunkt von 121 – 124 °C erhalten.

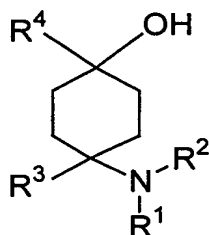
10

Beispiel	
Nr.	
4	4-Benzyl-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol Hydrochlorid
5	4-Dimethylamino-1,4-diphenethylcyclohexanol Hydrochlorid
6	4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol Hydrochlorid
7	4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol Hydrochlorid
8	4-Dimethylamino-4-(2-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol Hydrochlorid
9	4-Dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol Hydrochlorid
10	4-Dimethylamino-4-(4-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol Hydrochlorid
11	4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(3-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol Hydrochlorid
12	4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol Hydrochlorid
13	4-(Allylmethylamino)-4-benzyl-1-phenethylcyclohexanol Hydrochlorid
14	4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol Hydrochlorid

15	4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol; Hydrochlorid
16	1-Benzyl-4-dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol Hydrochlorid
17	4-Benzyl-1-phenethyl-4-pyrrolidin-1-ylcyclohexanol Hydrochlorid
18	4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(1-methyl-1H-indol-2-yl)cyclohexanol
19	1-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-benzyl-4-dimethylaminocyclohexanol
20	1-Benzo[b]thiophen-3-yl-4-benzyl-4-dimethylaminocyclohexanol
21	1-Benzofuran-2-yl-4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexanol

Patentansprüche

1. Substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate der allgemeinen Formel I,



I

, worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C_{1-3} -Alkylen gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R^3 ausgewählt ist aus C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über eine gesättigte oder

ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C₁₋₄-Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

5 R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

10 mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

15 H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

20 H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R⁸ ausgewählt aus

25 Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit L ausgewählt aus

30 -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

mit R⁹ ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

2. Substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^5CH_2CH_2$ oder $(CH_2)_{3-6}$ bedeuten,

mit R^5 ausgewählt aus H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,

vorzugsweise

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_{4-5}$ bedeuten,

insbesondere

R^1 und R^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Methyl oder Ethyl oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten.

3. Substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

R^3 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine gesättigte oder ungesättigte, unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenem Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R^3 ausgewählt ist aus C_{5-6} -Cycloalkyl, unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder über eine gesättigte, unverzweigte C_{1-2} -Alkyl-Gruppe gebundenem C_{5-6} -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R^3 ausgewählt ist aus über eine gesättigte, unverzweigte C_{1-2} -Alkyl-Gruppe gebundenem Phenyl, Pyridyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

4. Substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

R⁴ ausgewählt ist aus C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -R⁸-L-R⁹

vorzugsweise

R⁴ ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -R⁸-L-R⁹

insbesondere

R⁴ ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzothiazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; oder -R⁸-L-R⁹.

5. Substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß

R⁸ ausgewählt ist aus

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder

Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

5

L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-,

10

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

15

20

vorzugsweise

R⁸ ausgewählt ist aus

25

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

L ausgewählt aus

30

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)- oder -S(O)₂-,

und/oder R⁹ ausgewählt ist aus

Indolyl, Benzothiophenyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl,
Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder
mehrfach substituiert

5 insbesondere

R^8 ausgewählt ist aus

Indolyl, unsubstituiert,

10

L ausgewählt aus

$-S(O)_2-$

15

und R^9 ausgewählt ist aus

Phenyl unsubstituiert.

20 6. Substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß

R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

25

mit $\text{Y} = \text{O}, \text{S}$ oder H_2 ,

vorzugsweise

30

R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{O}$ oder S ,

insbesondere

R^4 ausgewählt ist aus $-\text{CHR}^6\text{R}^7$, $-\text{CHR}^6-\text{CH}_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^7$ oder $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^7$

mit $\text{Y} = \text{O}$.

7. Substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß

R^6 ausgewählt ist aus

H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

vorzugsweise

H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

insbesondere

H, CH_3 und C_2H_5 .

8. Substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß

R^7 ausgewählt ist aus C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

vorzugsweise

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert;

insbesondere

R⁷ ausgewählt ist aus Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert.

9. Substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie ausgewählt sind aus der folgenden Gruppe:

- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Dimethylamino-1,4-diphenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(2-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(4-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Dimethylamino-4-(2-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,

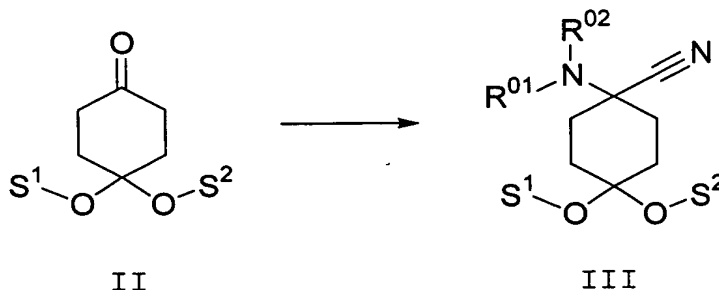
- 4-Dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Dimethylamino-4-(4-fluorbenzyl)-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 5 • 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-[2-(3-fluorphenyl)ethyl]cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(2-fluorbenzyl)cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 10 • 4-(Allylmethylamino)-4-benzyl-1-phenethylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(4-fluorbenzyl)cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid,
- 15 • 1-Benzyl-4-dimethylamino-4-(3-fluorbenzyl)cyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid oder
- 4-Benzyl-1-phenethyl-4-pyrrolidin-1-ylcyclohexanol sowie dem entsprechenden Hydrochlorid
- 4-Benzyl-4-dimethylamino-1-(1-methyl-1H-indol-2-yl)cyclohexanol
- 20 • 1-Benzo[b]thiophen-2-yl-4-benzyl-4-dimethylaminocyclohexanol
- 1-Benzo[b]thiophen-3-yl-4-benzyl-4-dimethylaminocyclohexanol
- 1-Benzofuran-2-yl-4-benzyl-4-dimethylamino-cyclohexanol

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form ihrer Säuren oder Basen sowie in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen.

10. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein substituiertes 4-Aminocyclohexanol-derivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form seiner Säuren oder Basen sowie in Form seiner Salze, insbesondere der

physiologisch verträglichen Salze von Säuren oder Kationen sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

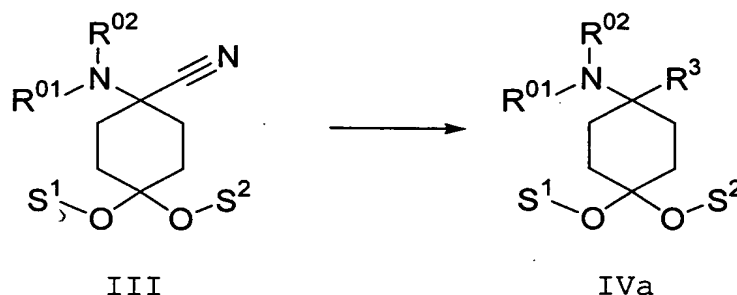
- 5 11. Arzneimittel gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel neben wenigstens einem substituierten 4-Aminocyclohexanolderivat noch ein Opioid, vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anesthetikum, vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, enthält.
- 10 12. Verwendung eines substituierten 4-Aminocyclohexanolderivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 in Form seiner Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen seiner Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; auch in Form seiner Säuren oder Basen sowie in Form seiner Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen
- 15 Salze von Säuren oder Kationen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem neuropathischem oder chronischem Schmerz.
- 20 13. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 4-Aminocyclohexanolderivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 mit folgenden Schritten:
- a. ein mit den Gruppen S^1 und S^2 geschütztes Cyclohexan-1,4-dion gemäß Formel II wird in Gegenwart einer Verbindung der Formel $HNR^{01}R^{02}$ mit einem Cyanid, vorzugsweise Kaliumcyanid, zu einem geschützten N-substituierten 1-Amino-4-oxo-cyclohexancarbonitrilderivat gemäß Formel III umgesetzt;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01}

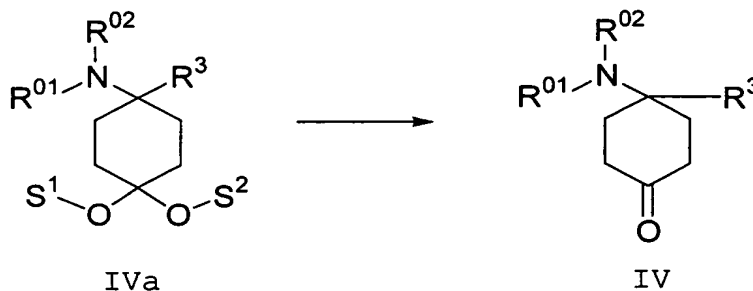
und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- b. das Aminonitril gemäß Formel III wird mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall- R^3 umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel IVa entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

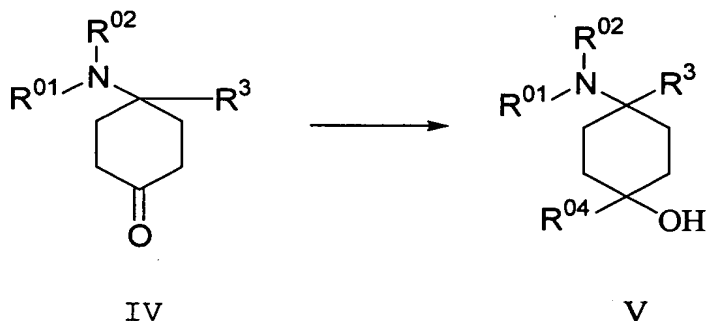
- c. an der Verbindung gemäß Formel IVa gemäß Formel III werden die Schutzgruppen S^1 und S^2 abgespalten, so daß ein 4-substituiertes 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01}

und/oder R^{02} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert,

- d. das 4-substituierte 4-Aminocyclohexanonderivat gemäß Formel IV mit metallorganischen Reagenzien, bevorzugt Grignard- oder Organolithiumreagenzien, der Formel Metall- R^3 umgesetzt, so daß eine Verbindung gemäß Formel V entsteht;



gegebenenfalls wird anschließend in beliebiger Reihenfolge und gegebenenfalls wiederholt acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = mit einer Schutzgruppe geschütztem H, mindestens einmal eine Schutzgruppe abgespalten und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert und/oder bei einer Verbindungen mit R^{01} und/oder R^{02} und/oder R^{04} und/oder R^{05} und/oder R^{06} = H mindestens einmal eine Schutzgruppe eingeführt und gegebenenfalls acyliert, alkyliert oder sulfoniert, bis eine Verbindung gemäß Formel I entsteht,

wobei R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

und

R^{01} und R^{02} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils

einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

oder die Reste R⁰¹ und R⁰² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁰⁵CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

mit R⁰⁵ ausgewählt aus H; mit einer Schutzgruppe versehenem H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkylen gebundenem Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

R⁰⁴ ausgewählt ist aus H, mit einer Schutzgruppe versehenem H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CHR⁶R⁷, -CHR⁶-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂R⁷, -CHR⁶-CH₂-CH₂-CH₂R⁷, -C(Y)R⁷, -C(Y)-CH₂R⁷, -C(Y)-CH₂-CH₂R⁷ oder -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R⁷; oder -R⁸-L-R⁹

mit Y = O, S oder H₂,

mit R⁶ ausgewählt aus

H, C₁₋₇-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder C(O)O-C₁₋₆-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert;

und mit R⁷ ausgewählt aus

H; C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

mit R^8 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

5

mit L ausgewählt aus

-C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -O-, -S- oder -S(O)₂-

10

mit R^9 ausgewählt aus

Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert,

15

und S^1 und S^2 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus Schutzgruppen oder zusammen eine Schutzgruppe bedeuten, vorzugsweise Monoacetal.

14. Verfahren zur Herstellung eines substituierten 4-Aminocyclohexanolderivats

gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Schutzgruppen am H bei R^{01} , R^{02} , R^{04} und/oder R^{05} ausgewählt sind aus Alkyl, Benzyl oder Carbamaten, beispielsweise FMOC, Z oder Boc.

20

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte 4-Aminocyclohexanolderivate,
Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die
5 Verwendung von substituierten 4-Aminocyclohexanolderivaten zur Herstellung von
Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerz.